UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 132

Etude du Traitement des suppurations par la papaïne

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 8 juillet 1953

PAR

Joseph COSTE

Diplômé de Médecine Exotique

Né le 2 novembre 1927 à ESPIRA-DE-L'AGLY (Pyr.-Or[les])

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, Professeur ..... *Président.*

DUFOUR, Professeur .....

RIGAUD, Maître de Conférences Agrégé .... *Juges.*

LAVIGNOLLE, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LESBATS
16, RUE JULES-GUESDE

1953

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1952-1953 — N° 110

Etude du Traitement des suppurations par la papaïne

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le mercredi 8 juillet 1953

PAR

Joseph COSTE

Diplômé de Médecine Exotique

Né le 2 novembre 1927 à ESPIRA-DE-L'AGLY (Pyr.-Or[les])

Examinateurs de la Thèse :

MM. AUBERTIN, Professeur ..... *Président.*

DUFOUR, Professeur .....

RIGAUD, Maître de Conférences Agrégé .... *Juges.*

LAVIGNOLLE, Agrégé .....

BORDEAUX
IMPRIMERIE LESBATS
16, RUE JULES-GUESDE

1953

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYENS HONORAIRES : MM. DUPERIÉ, L. CHELLE.
DOYEN : M. G. PORTMANN. — **ASSESSEUR** : R. SIGALAS.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. A. MANDOUL, GUYOT, ANDERODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PERY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MARCHEBOEUF, DUPERIE, CHELLE, CRUCHET

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	CREYX. BROUSTET.
Clinique chirurgicale	PAPIN. MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anat. path. et microscopie clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	DUFOUR.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et tuberculose	PIECHAUD.
Méd. légale et méd. du travail.	DERVILLÉE.
Electorad. et clin. d'élect. méd.	REBOUL.
Chimie	MESNARD.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Clin. méd. des mal. des enfants	FONTAN.

	MM.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.
Médecine expérimentale	SARIC.
Clinique optalmologique	BEAUVIEUX.
Clin. chir. infantile et orthop.	POUYANNE.
Clin. des maladies infectieuses.	AUBERTIN.
Chimie biologique et médicale.	TAYEAU.
Physique médicale et pharmac.	PIFFAULT.
Méd. col. et Cl. des mal. exot.	BONNIN.
Clin. des mal. cutan. et syph.	JOULIA.
Clin. des mal. des voies urin.	DARGET.
Clin. des mal. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Clin. d'oto-rhino-laryngologie	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliq.	CASTAGNOU.
Clinique odonto-stomatologique.	DUBECQ.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.
Thérapeutique	N...

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), BLANQUET (Physique pharmaceutique).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES :

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER
Anatomie	RIGAUD.
Anatomie pathologique	LÉGER.

	MM.
Biochimie médicale	NEUZIL.
Pathologie expérimentale	FAURE.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MARSOUFLIER.
Pharmacie (2e Section)	QUILICHINI.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

AGREGES EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	DUBARRY. J. TRAISSAC. BERGOUIGNAN LENG-LEVY. MORETTI. LAVIGNOLLE.
Chirurgie générale	LAUMONIER. CHAVANNAZ. VILLAR. TINGAUD. DEPAULIS.

	MM.
Obstétrique	MAHON. CHASTRUSSE. FAUGÈRE.
Ophtalmologie	BESSIÈRE.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie.	LE COULANT.
Histologie	N...
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Méd. légale et méd. du travail.	L'EPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPELE.
Odonto-stomatologie	BENOIT.
Urologie	LANGE.

COURS COMPLEMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	LAUMONIER
Accouchements	CHASTRUSSE.
Puériculture	VERGER.
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI. COUSTOU.
Anatomie	CABANIE.
Chimie minérale	BABIN.

	MM.
Cryptogamie	LAUBIE.
Organographie et physiol. végét.	TEMPERE.
Pathologie chirurgicale	VILLAR.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.
Chimie biologique analytique	MARQUEVIELLE.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considerées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MA MERE - A MON PERE

En témoignage de ma reconnaissance.

A MES AMIS

A MES CAMARADES

DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A MES PROFESSEURS

DE L'ECOLE DE SANTE NAVALE ET COLONIALE

A MES MAITRES DE LA FACULTE

ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re classe

PENNANEAC'H

Professeur à l'Ecole d'Application,
Chef du Service Hygiène-Bactériologie de la 3e Région maritime,
Officier de la Légion d'Honneur,
Médaille des épidémies.

A Monsieur le Médecin en Chef de 2e classe BRISOU (E.-R.)

Agrégé du Service de Santé de la Marine,
Ex-Professeur à l'Ecole d'Application,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Médaille des épidémies.

Qui nous a suggéré cette thèse.

AU PERSONNEL CIVIL ET MILITAIRE
DU LABORATOIRE DE BACTERIOLOGIE
DE LA IIIe REGION MARITIME

A MESSIEURS LES MEDECINS
DE L'HOPITAL MARITIME SAINTE-ANNE A TOULON

Qui nous ont réservé le meilleur accueil dans leurs Services.

A Monsieur le Médecin Général de 2e Classe GALIACY

Directeur de l'Ecole Principale du Sercice de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales,
Commandeur de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Médaille de la Résistance.

A Monsieur le Médecin en Chef de 1re Classe SIMON

Sous-Directeur de l'Ecole Principale du Service de Santé
de la Marine et des Troupes Coloniales,
Médecin des Hôpitaux Maritimes,
Officier de la Légion d'Honneur,
Officier d'Académie,
Médaille d'Argent de l'Education Physique.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur Agrégé LAVIGNOLLE

Médecin des Hôpitaux.

Monsieur le Médecin en Chef de 2e classe RIGAUD

Professeur Agrégé d'Anatomie,
Professeur Agrégé des Ecoles de Médecine Navale,
Chirurgien des Hôpitaux de la Marine,
Chevalier de la Légion d'Honneur.

Respectueuse gratitude.

Monsieur le Professeur DUFOUR

Professeur d'Anatomie,
Chirurgien des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre,
Officier de l'Instruction Publique.

Hommages respectueux.

A notre Maître et Président de thèse

Monsieur le Professeur E. AUBERTIN

Professeur de Clinique des Maladies infectieuses,
Médecin des Hôpitaux,
Chevalier de la Légion d'Honneur,
Croix de Guerre 1914-18,
Officier de l'Instruction Publique.
Chevalier de l'Ordre de la Santé Publique

Qui a bien voulu nous faire l'honneur
d'accepter la présidence de notre thèse.
Remerciements respectueux.

Etude du Traitement des suppurations par la papaïne

INTRODUCTION

Depuis toujours, l'homme utilise empiriquement l'extraordinaire pouvoir des diastases, produits très complexes, sécrétés par les êtres vivants, et capables de réaliser *in vitro* le travail qu'ils exécutent *in vivo*.

Leurs propriétés ont été mises à profit dans toutes les industries, fabrication de boissons dites fermentées, rouissage des fibres végétales, art culinaire même, reposent sur l'utilisation de ferments dont nous n'avons pas ici à retracer l'historique trop classique.

Parmi les enzymes sécrétés par les êtres vivants, les uns s'attaquent aux graisses, d'autres aux glucides, à la cellulose, d'autres, enfin, aux protéïnes : c'est à certaines de ces diastases protéolytiques, que nous allons consacrer cette étude.

De ces protéases, l'une est d'origine végétale, la papaïne.

D'autres ont été isolées de filtrats de cultures de certains streptocoques : la streptodornase et la streptokinase.

La Papaïne :

Elle est retirée du latex du Carica Papaya, l'arbre à melons des pays tropicaux.

Le figuier et l'ananas sécrètent un enzyme, employé sans grand succès d'ailleurs, contre les parasites intestinaux. Sous une forme empirique, l'emploi des protéases remonte à la plus haute antiquité : ainsi, dans la Bible, au « Livre des Rois », on lit qu'Ezechias, atteint d'un volumineux ulcère de jambe, fut guéri par un emplâtre de figues; sans doute, la protéase des figues fut l'agent de cette guérison. L'Ecole de Salerne utilise aussi cette action, comme en témoigne cet aphorisme :

« Pour les glandes, l'abcès, même les écrouelles,
« Son cataplasme a fait les cures les plus belles;
« Joignez-y le pavot, elle aura la vertu
« De retirer des chairs un éclat d'os rompu. »

En thérapeutique classique, on a prescrit comme eupeptiques, la pepsine, la tnypsine et la papaïne, pour faciliter la digestion des viandes chez les dyspeptiques.

La trypsine a aussi été employée en pommade pour le nettoyage des plaies. Il en a été de même pour la papaïne dans les staphylococcies cutanées, comme l'ont montré MM. Ricaud, Babin, Brisou, et Peluchon dans sa thèse (Bordeaux, 1949). Le professeur Charpy s'était d'ailleurs intéressé à l'emploi de la papaïne dans le traitement des infections cutanées, et avait obtenu des résultats intéressants.

Le travail que nous allons présenter n'est donc pas une nouveauté, il cherche à préciser encore une fois les modalités d'application de la papaïne, et surtout à comparer les résultats obtenus avec ceux que peuvent donner des enzymes actuellement à l'honneur, et qui sont la streptokinase et la streptodornase.

Streptokinase et Streptodornase :

a) Streptokinase : Tillet, entre 1933 et 1935, avait attiré

l'attention sur l'existence d'un principe fibrinolytique sécrété par certains streptocoques hémolytiques. Il le nomma fibrinolysine.

En collaboration avec Garner, il poursuivit l'étude de l'enzyme microbien. Madison, puis Milstone (1941), apportèrent une importante contribution à ces travaux. On en vint à conclure que la fibrinolysine streptococcique n'est pas un enzyme au sens propre du mot, mais seulement l'activateur d'un proenzyme présent dans le plasma humain. On a abandonné le terme de fibrinolysine réservé aux enzymes fibrinolytiques authentiques, pour celui de streptokinase, proposé par Christensen. Le proenzyme contenu dans les euglobulines du sérum humain est connu sous le nom de plasminogène. On pense que la streptokinase active le plasminogène pour donner la plasmine. Sous l'influence de celle-ci, la fibrine, insoluble, est hydrolysée. Le maximum d'activité se situe au voisinage de P.H. 7,3-7,6.

Streptokinase + plasminogène = plasmine.

Plasmine + fibrine insoluble = fibrine hydrolysée.

b) Streptodornase : la streptodornase est une diastase véritable, agissant directement sur le pus. Elle fut également découverte par Tillet, en collaboration avec Sherry. Elle agit par dépolymérisation des desoxyribonucléoprotéines du pus. Puis elle s'attaque aux nucléosides et aux acides nucléiques pour aboutir aux dérivés puriques et pyrimidiques.

Les ions magnésiens favorisent l'action de la streptodornase. Son maximum d'activité se situe entre P.H. 7 et P.H. 8.

La streptodornase, il faut le souligner, n'agit pas sur les cellules vivantes, comme tous les enzymes protéolytiques du reste. Elle ne s'attaque qu'aux nucléoprotéines extracellulaires et aux noyaux en voie de lyse.

Streptokinase et streptodornase sont actuellement extraites des filtrats de culture de streptocoque hémolytique C.

Les extraits sont purifiés, lyophilisés et livrés au commerce sous forme de poudres blanches dont l'activité est exprimée en unités CHRISTENSEN.

L'unité de streptokinase est définie par la plus petite quantité de produit susceptible dans un temps donné, de lyser un caillot de fibrine.

L'unité de streptodornase est donnée par l'étude du produit sur une solution d'acide désoxyribonucleique préparée à partir du thymus de veau. La fluidification de la solution est mesurée au viscosimètre, et l'unité équivaut à la plus petite quantité d'enzyme susceptible de diminuer d'une unité viscosimétrique la viscosité d'une solution déterminée d'acide désoxyribonucléique, en dix minutes, à trente degrés.

Le produit que nous avons étudié est le mélange streptokinase-streptodornase, connu sous l'étiquette « dornokinase diamant », et titrant vingt mille unités de streptokinase et cinq mille unités de streptodornase par flacon.

Le clinicien a donc actuellement le choix entre diverses protéases. Elles ont les mêmes indications, parce qu'elles visent un but identique : le nettoyage des foyers infectieux, la fluidification des collections purulentes pour en faciliter l'évacuation, la liquéfaction des caillots, des masses fibrinoïdes, l'élimination des séquestres osseux.

Parmi ces protéases : les unes sont aisées à préparer et d'un prix raisonnable; c'est le cas de la trypsine et de la papaïne.

D'autres sont délicates à purifier, très coûteuses; c'est le cas de la streptokinase-streptodornase.

En comparant leur activité, nous verrons qu'il n'y a aucune raison de donner une préférence quelconque aux enzymes microbiens. Dans la plupart des cas, la papaïne a donné des résultats absolument comparables et même supérieurs à la dornokinase.

Voici quel sera le plan de notre étude :

I - *Expérimentation au laboratoire :*

a) Expérimentation des solutions papaïniques.

b) Comparaison avec la streptokinase-streptodornase.

II - *Expérimentation clinique de la papaïne :*

III - *Expérimentation clinique de la « dornokinase ».*

IV - *Conclusion.*

EXPERIMENTATION AU LABORATOIRE

A. - Expérimentation des solutions papaïniques.

Nous avons fait usage tout d'abord de produits commercialisés par la firme MERCK sous les noms de papaïne et de papayotine.

(La papayotine est seulement un mélange de papaïne et de sucre de lait).

L'activité des deux substances étant sensiblement identique nous avons indifféremment utilisé l'une ou l'autre.

Nous avons également repris la papaïne 84 que RIGAUD, BABIN, BRISOU et PELUCHON avaient étudié à Bordeaux en 1949.

Les résultats obtenus avec tous ces produits sont en tous points superposables. L'expérimentation avait pour but de vérifier *in vitro* l'action des solutions papaïniques sur : les caillots sanguins, les coagulums microbiens, le pus, les tissus.

Dans une deuxième série d'expériences, nous nous sommes proposés d'étudier l'action des antibiotiques sur l'activité protéolytique de la papaïne.

Technique :

Les suspensions étaient préparées à raison de 3 gr. de poudre pour 100 cc. de sérum physiologique stérile. Le produit obtenu était tyndallisé par trois chauffages à 56° à vingt-quatre heures d'intervalle. Ces solutions-mères conservées en glacière à + 5°, servaient aussi bien pour les usages expérimentaux, que pour l'usage clinique.

Action sur les caillots sanguins :

Des petits cubes de 2 à 3 mm. d'arête sont découpés dans du sang coagulé, lavés dans du sérum physiologique et placés au fond de tubes à hémolyse.

Sur ces caillots, on verse 2 cc. de solutions papaïniques à concentration différente pour atteindre des taux allant de 6 à 0,12 %. Un tube témoin ne reçoit que du sérum physiologique.

Le tout est porté à l'étuve à 37°, au P.H. constant 7,2. On différencie l'activité de l'enzyme par la vitesse de désorganisation et de solubilisation du caillot. L'expérience ainsi conduite montre que la papaïne Merck était encore très active à la dilution de 0,12 %, et qu'à ce taux la dissolution du caillot était totale à la quatrième heure. L'expérience fut reprise en présence de glutathion.

On sait, en effet, que les groupes S H sont des activateurs énergiques des enzymes protéolytiques, quelle que soit leur origine. On retrouve même cette action activatrice, comme l'a montré Brisou, sur les protéases des microbes anaérobies de la gangrène : W. Perfringens et Cl. Histolyticum (1951-52).

L'expérience a montré qu'en présence des traces de glutathion, la dissolution des caillots se faisait deux fois plus vite.

En conclusion, cette première expérimentation montre bien que 2 cc. de solution papaïnique, même faible (0,12 %), permettent la dissolution rapide et totale d'un caillot de sang de 3 mm. d'arête, et que la vitesse de cette dissolution peut être doublée par une substance contenant des groupements S H comme le glutathion.

Action sur les coagulums microbiens :

Certains germes pathogènes, et c'est le cas particulier des staphylocoques, sécrètent un enzyme qui a la propriété de provoquer la coagulation du plasma oxalaté : la substance

responsable de cette action est appelée staphylocoagulase. On teste, à l'heure actuelle, le pouvoir pathogène du staphylocoque en fonction de son activité hémolysante et plasmacoagulante.

Nous avons fait agir des solutions papaïniques sur des coagulums provoqués par des staphylocoques pathogènes récemment isolés.

Technique :

Dans un demi-centimètre cube de plasma oxalaté stérile on émulsionne une öse de culture fraîche de staphylocoques. On obtient, après une heure d'action, un coagulum très ferme avec les germes pathogènes. A ce coagulum on ajoute un demi-centimètre cube de solution papaïnique. On porte à 37°.

Dans les premières heures, on obtient un ramollissement du coagulum, qui se dissout peu à peu. En dix-huit à vingt heures, la liquéfaction est totale; là encore, le phénomène est accéléré par le glutathion.

En conclusion, la papaïne entraîne la dissolution du staphylocoagulum plasmique.

Action des antibiotiques sur la protéolyse papaïnique :

La papaïne par elle-même a une action antibiotique, que Babin, Rigaud et Brisou ont montré en 1949; mais cette action est irrégulière et varie avec les échantillons. Ces conclusions confirment les travaux publiés en 1948 par divers auteurs brésiliens (cf. bibliographie).

Il pouvait être indiqué, pour donner aux solutions papaïniques une action plus régulière, de leur adjoindre des produits d'usage courant en thérapeutique moderne : bactériostatiques et antibiotiques. Mais il était nécessaire de s'assurer auparavant du rôle de ces produits dans la protéolyse.

Nous avons repris l'expérience des caillots sanguins en présence d'antibiotiques et de bactériostatiques.

Il résulte des expériences effectuées qu'à la dose de 50 γ par centimètre cube, la terramycine, l'auréomycine, la chloromycétine ralentissent considérablement la lyse des caillots.

La streptomycine et la penicilline n'ont pas d'action empêchante ni ralentissante. La vitesse de dissolution était identique à celle des témoins; après quatre heures et demi, les caillots étaient dissous.

L'action inhibitrice de la terramycine est particulièrement accusée, puisqu'elle se fait encore sentir vingt heures après.

La gantrisine et le 1162 F, à la dose de 0 gr. 20 furent sans action inhibitrice .

Cette expérience fut reprise avec des doses supérieures.

A 500 γ la streptomycine s'est montrée inhibitrice, comme la terramycine, l'auréomycine et la chloromycétine.

On peut donc mélanger sans inconvénients : sulfamides, gantrisine et pénicilline, même à fortes doses, à la solution ou aux pommades papaïniques, sans gêner l'action protéolysante. Mais il n'est pas conseillé d'y adjoindre *in situ* l'auréomycine, la terramycine, la chloromycétine ou la streptomycine.

Nous avons voulu poursuivre ces études, et chiffrer les résultats, en effectuant sur la gélatine un titrage Sörensen en présence des antibiotiques les plus actifs.

Dispositif expérimental :

Dans des flacons d'Erlenmeyer, on introduit :

Gélatine à 4 % : 5 cc.

Papaïne à 1 % : 1 cc.

Antibiotique 500 γ/cc. 1 cc.

Sérum physiologique, q.s.p. : 10 cc.

On laisse reposer une heure à 37°.

A bout de ce délai, on pratique un titrage selon la technique de Sörensen à l'alcool formolé, sur les flacons con-

tenant un antibiotique et sur des témoins sans antibiotiques. Les résultats se résument ainsi :

Na OH N/10 en cc. pour obtenir la neutralisation	Streptomycine	1,5
	Auréomycine	1,8
	Terramycine	1,6
	Témoins	1,7
	(Chiffres moyens)	

On ne relève donc pas de différence. Cette expérience est particulièrement intéressante, car elle montre bien que les poudres papaïniques commerciales sont en fait un mélange d'enzymes, et l'action des antibiotiques nous a permis de dissocier ici les enzymes agissant sur la fibrine (fibrinolysine) de la gelatinase.

J. Brisou avait déjà dissocié sur des filtrats de cultures microbiennes des procollagénases, des collagénases, des gélatinases indépendantes les unes des autres; ces faits ne doivent donc pas nous étonner. Les antibiotiques bloquent les fibrinolysines, mais sont sans action sur les gélatinases.

Action de la papaïne sur le pus :

L'action sur la fibrine étant maintenant bien démontrée, il fallait vérifier le comportement de nos solutions, en présence des éléments figurés du pus.

Le dispositif expérimental fut le suivant :

1° On pratiquait des frottis en partant d'un pus fraîchement recueilli (pus épais à staphylocoques). Les lames étaient placées dans une étuve à 37°.

A la sortie du bain papaïnique, elles étaient rincées et colorées au bleu de toluidine à 1 %, et examinées par comparaison avec une lame témoin n'ayant pas subi l'action papaïnique.

2° Dans une autre série d'expériences, on pratiquait ces frottis à intervalles réguliers, avec un pus que l'on

avait préalablement mélangé à une solution papaïnique et conservé à 37°.

Les résultats furent pratiquement identiques : Macroscopiquement, dans les tubes, on constatait une fluidification du pus en trois ou quatre heures.

Au microscoque, on pouvait suivre d'heure en heure la transformation de la fibrine en une masse amorphe, perdant la structure fibrillaire dès la deuxième heure.

— Le gonflement des cellules mononuclées, qui en quatre heures éclatent, et sont vidées de leur protoplasma.

Vers la seizième heure, presque toutes les cellules sont dénudées de leur protoplasma, les noyaux sont à nu, certains sont en voie de lyse.

A la vingtième heure, il reste des débris nucléaires, quelques cellules ont résisté, le tout dans une masse anhyste indéfinissable. Les expériences permettent donc de conclure à une action nette de la papaïne.

1° Fluidification indiscutable, facile à mettre en évidence *in vitro*.

2° A une action cellulosique sur un grand nombre d'élément figurés du pus : histyocytes et même polynucléaires.

Les noyaux semblent en partie respectés par l'enzyme.

La papaïne Merck n'avait aucune action microbicide. puisque du pus soumis pendant vingt heures à l'action d'une solution, nous avons pu isoler le staphylocoque responsable de la collection purulente.

Action sur les tissus in vitro :

Nous avons repris en partie une expérience, citée dans la thèse Milhade consacrée à l'étude des collagénases microbiènnes.

Dispositif expérimental : Dans une série de tubes à hémolyse, on introduisait un centimètre cube de solution papaïnique à 10 %. Dans chaque tube était ajouté un fragment de tissu frais, ou de réactif des collagénases.

Collagène de membrane,

Collagène de tendon,
Collagène A. (procollagène),
Collagène de queue de rat,
Elastine pure.

La papaïne Merck s'est montrée inactive vis-à-vis du collagène, du procollagène, et de l'élastine. Elle se montre différente en cela de la papaïne 84 étudiée en 1952 par Brisou et Mithade, qui offrait la même activité hystolytique que des filtrats de culture Cl. histolytiam. Là encore, il y a une variabilité d'action qui est fonction des échantillons.

Conclusion :

Il résulte de ces expérimentations, et des expériences antérieures, que les échantillons de papaïne, quoiqu'ils soient tous :

— fibrinolytiques, et qu'ils dissolvent le pus et caillots rapidement,
— tous n'ont pas un pouvoir antibiotique net,
— le pouvoir collagénolytique est également inconstant,
— tous sont gélatinolytiques et il est aisé de dissocier l'action gélatinolytique de l'action fibrinolytique.

La fibrinolyse constitue une action suffisante pour justifier une application thérapeutique : le nettoyage des plaies par liquéfaction des caillots et du pus est l'indicateur type. La solution papaïnique est un véritable « balai biologique ».

ETUDE COMPAREE
AVEC LA STREPTOKINASE-STREPTODORNASE

Nous allons maintenant étudier les caractéristiques comparées de la streptokinase-steptodornase.

Nous utiliserons pour cela, la préparation commerciali-

sée sous le nom de Dornokinase Diamant, livré en flacons contenant chacun vingt mille unités de streptokinase et cinq mille unités de streptodornase.

1° **Action de la stretokinase-streptodornase sur un coagulum de staphylocoques :**

Dans un tube à essai on met un demi centimètre cube de coagulum, et un demi centimètre cube d'une préparation de Dornokinase : soit mille unités de streptokinase et deux cent cinquante de streptodornase. Le tout est placé à l'étuve à 37°.

Le coagulum est détruit en vingt heures.

2° **Action de la streptokinase-streptodornase sur des caillots sanguins :**

Nous employons pour cela des caillots en tous points identiques à ceux de l'expérimentation sur la papaïne.

Première série d'expériences : Soit trois tubes à essai. Dans chacun on met un caillot, puis :

Dans le premier : 2 cc. d'une préparation de dornokinase, soit quatre mille unités de streptokinase et mille de streptodornase.

Dans le deuxième : 2 cc., mais correspondant à deux mille unités de streptokinase et cinq cent de streptodornase.

Dans le troisième : 2 cc., mais correspondant à mille unités de streptokinase et deux cent cinquante de streptodornase. Le tout est placé à l'étuve à 37°.

A ces concentrations, aucune action sur les caillots, même après vingt-quatre heures.

Deuxième série d'expériences : On procède comme ci-dessus, mais en ajoutant du glutathion; pas d'action sur les caillots.

En conclusion : Tout comme la papaïne, la streptokinase-streptodornase agit sur les coagulums de staphylocoques. Par contre, cette dernière ne peut agir seule sur

les caillots, et ceci confirme les travaux de TILLET, GARNER-MADISON, MILSTONE... qui ont bien montré que la streptokinase n'agit qu'en présence de l'euglobuline humaine correspondant au plasminogène. La quantité réduite de notre échantillonnage ne nous a pas permis de reprendre l'expérimentation sur ce produit. D'ailleurs il importait seulement de vérifier son manque d'action directe sur la fibrine du caillot sanguin.

3° **Expérimentation de la papaïne sur le cobaye :**

Les enzymes et activateurs d'enzymes sont des protéines de haut poids moléculaire. Ils ont donc toutes les qualités, et les défauts des antigènes; l'organisme en leur présence élabore des anticorps et se sensibilise. Il n'est donc pas étonnant d'observer des chocs, et des réactions violentes, en cas de résorption trop massive des préparations enzymatiques.

La papaïne ne peut échapper à ces principes généraux; et l'expérience suivante montre les dangers qu'il y aurait à vouloir introduire dans la circulation générale, ou dans les séreuses, une solution papaïnique.

Expérience : Un cobaye est inoculé par voie péritonéale avec un cc. de solution de papaïne à 10 p. 100. Pas de réaction immédiate.

Le lendemain matin, le cobaye est en parfait état. On lui injecte alors par voie pleurale 1 cc à 10 p. 100; quelques secondes après : soubresauts violents qui durent environ vingt minutes. L'après-midi l'animal se met en boule, il meurt le lendemain matin.

Autopsie : Œdème sous-cutané de la région thoraco-abdominale.

Abdomen : Pas de liquide, légère hyperhémie viscérale, surtout au niveau des organes génitaux.

Thorax : Hydrothorax abondant bilatéral, gros cœur, congestion des poumons, épanchements péricardiques.

Ceci, qui était prévisible, doit nous inciter à la plus grande prudence dans les applications cliniques; nous aurons l'occasion d'en reparler. Mais nous voulons souligner que ces accidents ne sont que le reflet des lois générales de l'immunologie.

B. - EXPERIMENTATION CLINIQUE DE LA PAPAINE

Voici maintenant les résultats de l'expérimentation de la papaïne en clinique.

Nous avons employé le produit sous forme de :

1° Suspension de poudre à 3 % dans du sérum physiologique, ces suspensions étaient tyndallisées à 56°, pendant demi-heure, trois fois de suite, à vingt-quatre heures d'intervalle. La préparation pouvait être diluée dans du sérum physiologique stérile au moment de l'emploi.

2° Pommades à 3 % : Poudre de papaïne 3 gr. Vaseline Qsp 100 gr. L'expérimentation a porté tout d'abord sur des cas de chirurgie générale : fistules, panaris, plaies opératoires ayant suppuré ou ayant présenté des hématomes, abcès, phlegmons, anthrax, mortification de tissus, ostéomyélite.

Nous avons en outre expérimenté le traitement en stomatologie et en ORL.

Il aurait pu paraître intéressant d'essayer les préparations papaïniques dans les pleurésies purulentes, ou les hémothorax. Nous n'avons pu nous résoudre à le faire, car l'expérimentation sur le cobaye s'est révélée très dangereuse; d'autre part, un traitement d'hémothorax par la streptokinase-streptodornase a provoqué un tel choc chez une de nos malades que nous avons cédé à la prudence.

Les traitements péritonéaux que nous avons tentés se sont réduits à des cas où les collections purulentes étaient parfaitement enkystées et exclues.

Expérimentation sur les abcès, les phlegmons, les anthrax

Observation I.

P... P., ouvrier des arsenaux. Anthrax de la fosse sus-épineuse droite.

Zone tuméfiée et rouge foncée de la taille d'une soucoupe, avec une multitude de foyers purulents. T. 39°. Atteinte de l'état général : perte de l'appétit, gêne des mouvements du membre supérieur droit, adénopathie axillaire, douleur.

Avant l'hospitalisation, traitement à la pénicilline.

A l'entrée, la pénicilline est stoppée. Le 14 novembre pansement à la papaïne à 3 %.

Le 18, température normale, mouvements normaux, pus fluide.

Le 21, deux bols de pus, après le nettoyage de la plaie, tissu sain et cavité énorme qui saigne. Pansements secs. Cicatrisation en un mois et demi.

Observation II.

Anthrax du dos de la main droite. Incision quatre jours après la consultation. Pansements à la pommade à 3 %. Guérison en dix jours.

Observation III.

F... J., ouvrier des arsenaux. Abcès de la région périnéale. Masse fluctuante et douloureuse de la région périnéale droite, avec adénopathie inguinale douloureuse.

Incision; mèches à la solution à 3 %. Guérison en dix jours.

Observation IV.

M... A., ouvrier des arsenaux. Adéno-phlegmon de l'aisselle droite, à la suite d'une égratignure de la main. Grosse gêne fonctionnelle, état général touché. Température 39°.

Traitement : deux incisions et drain de caoutchouc, pénicilline. Instillation de papaïne à 3 %. Guérison en dix jours.

Observation V.

M... G., ouvrier des arsenaux. Phlegmon du pied droit, consécutif à une ampoule forcée de la racine du gros orteil. A l'examen : douleur, rougeur, chaleur de la face dorsale du pied. Ganglions inguinaux.

Le malade a reçu six cent mille unités de pénicilline.

Traitement : on stoppe la pénicilline. Compresses à la papaïne à 0,3 %. Guérison en douze jours.

Observation VI.

Z... A., soldat. Au cours d'une crise excito-motrice chute d'une hauteur de cinq mètres, et fracture du calcaneum du pied gauche.

Traitement : broche et contention par un plâtre. Sous le plâtre, douleur, œdème du pied, adénopathie inguinale.

Le 17 décembre, on enlève le plâtre et l'on observe un volumineux phlegmon de la jambe et de la plante du pied. On pratique deux incisions sur la face antéro-externe de la jambe, deux sur le bord interne et la plante du pied. Par ces incisions, s'écoule un litre et demi de pus chocolat. Plusieurs drains sont mis en place. La température est normale mais la langue est sèche.

Le pied semble condamné.

Du 17 au 24, on pratique des instillations quotidiennes de papaïne dans les drains (solution à 1,5 %) et on met en place des compresses de papaïne au même taux. Le 24, on enlève les drains; les incisions ne suppurent plus et saignent. Pansements à la pommade à 3 % tous les deux jours.

Le 2 janvier persistance d'un abcès de la plante du pied. Incision et instillation de solution à 3 %.

Le 14 janvier, le pied a repris son aspect normal. Il ne reste plus que la trace de deux incisions : l'une sur le bord externe du pied, l'autre sur le bord interne. Ces deux incisions se referment rapidement et laissent prévoir une guérison proche.

En résumé, nous avons traité et guéri avec succès :

— Deux anthrax, dont l'un avait plus de 10 centimètres de diamètre.

— Un abcès.

— Un adénophlegmon.

— Deux phlegmons, dont l'un semblait devoir amener l'amputation de la jambe (phlegmon consécutif à une fracture infectée).

***

Expérimentation sur les fistules

Observation VII.

D... A., soldat. Exploration chirurgicale du testicule droit, pour séquelles blennorragiques. Il persiste une plaie qui tarde à cicatriser et un trajet fistuleux de deux centimètres environ.

Traitement : Instillation de solution à 0,3 % et pansements à la pommade à 3 %. En quelques jours, disparition de la sérosité, la cicatrisation commence.

Le 5 décembre, par suite d'une erreur, instillation d'une solution à 1,75 % : réaction assez forte : clocher à 39° pendant vingt-quatre heures. Testicule rouge, douloureux, tuméfié. Traitement stoppé.

Le 9 décembre, le testicule est redevenu normal et la cicatrisation est parfaite.

Observation VIII.

G... E., ouvrier des arsenaux. Intervention pour kyste de la région périnéale : tumeur du volume d'une noix. Exérèse, le plan profond est suturé au catgut, la peau par des agrafes, un drain filiforme est mis en place.

Légère suppuration avec fistule. Mèches au Dakin. Echec.

Mèches à la pommade à 3 %. En quatre jours, plaie détergée, saignante et bourgeonnante.

Au quinzième jour, cicatrisation terminée.

Observation IX.

B... G., soldat. En février 1952, en Indochine : plaie transfixiante des deux fesses par une balle de mitraillette; orifice d'entrée dans le quadrant supéro-interne de la fesse gauche; orifice de sortie au niveau de la crête iliaque droite.

Au début de novembre 1952, il persiste au niveau des orifices d'entrée et de sortie deux fistules qui communiquent entre elles.

Traitement : instillations de streptomycine et de bleu de méthylène. Echec.

A partir du 15 novembre, instillations quotidiennes de solution de papaïne à 0,3 %. Le 21 novembre, suppuration tarie.

Le 23, plaie inférieure refermée. Pour faciliter le drainage, on l'ouvre au crayon au nitrate d'argent.

Le 27 novembre, violentes brûlures. On pense que la fistule est détergée et que la papaïne brûle les tissus sains. Pansements secs. Le 4 décembre, la fistule inférieure s'est refermée; on la laisse ainsi. Par la plaie supérieure, on reprend prudemment les instillations de papaïne.

Un jour sur deux : papaïne à 0,3 %; pénicilline.

Le 17 décembre, trajet fistuleux de quatre centimètres, installations de solution à 3 % : cette forte concentration est bien supportée. Le 9 janvier 1953, plaie supérieure refermée. Guérison.

Observation X.

D... A., maître mécanicien. Fracture ouverte des deux os de la jambe. Epluchage de la plaie et enclouage. Un mois plus tard : greffe osseuse à la suite de l'apparition d'un foyer d'ostéite.

Apparition d'une fistule sur la face antéro-externe dans une zone de tissu très fragile. Cette fistule suinte pendant quatre mois, malgré différents traitements.

Guérison en dix jours par instillations et pansements à la solution à 3 %.

Le sujet garde cependant une zone de tissus très fragiles, où il se blesse plusieurs fois à sa sortie. Néanmoins, la cicatrisation se produit alors en quelques jours.

Observation XI.

G... J., maître-mécanicien. Fistule anale. Un traitement par instillation des solutions de papaïne est mis en œuvre : tout d'abord instillation de solutions de papaïne à 0,3 % une fois par jour, puis solutions progressivement plus concentrées deux fois par jour jusqu'au taux de 3 %.

Le pus est plus fluide, mais l'écoulement continue.

Echec et intervention chirurgicale. Cet échec est dû à la quantité par trop insuffisante de liquide qui reste dans le trajet après l'instillation (un demi-centimètre cube tout au plus).

Observation XII.

T... J., matelot sans spécialité. Greffe de Bosworth pour arthrite postérieure gauche au niveau de l'interligne L^4 - L^5, formation post-opératoire d'un abcès sous-aponévrotique au niveau du greffon.

Traitement : incision, drainage, pénicilline-streptomycine par voie générale... Persistance de deux fistules.

Le 21 novembre 1952 instillation de solutions de papaïne à 0,3 % chaque jour.

Le 24, fistule supérieure cicatrisée.

Le 28, la fistule du bas a diminué de deux centimètres. Pus fluide à partir de ce jour, état stationnaire malgré la concentration croissante des solutions (jusqu'à 3 %).

Succès partiel. L'échec de la fistule inférieure semble dû à la présence de catguts.

Observation XIII.

M... L., quartier-maître cordonnier. Intervention pour kyste hydatique du petit bassin, il reste une partie de la coque adhérente. Apparition d'une fistule qui suppure depuis deux mois malgré différents traitements. Une exploration lipiodolée montre une cavité anfractueuse du volume d'une noix.

A partir du 9 novembre, instillation quotidienne de papaïne à 0,3 %. On augmente progressivement la concentration. Pus plus fluide et moins abondant.

Le 20, brûlures, traitement stoppé.

Le 22, exploration lipiodolée : le volume a notablement diminué.

Le 27, reprise du traitement : papaïne à 1 %, en alternant un jour sur deux avec des instillations de gantrisine.

Le 4 décembre, douleur et pus sanglant; traitement stoppé.

Les instillations sont reprises plusieurs fois très prudemment, il y a toujours des brûlures et un écoulement sanglant.

Exploration lipiodolée le 20 décembre : pas d'amélioration sensible.

Echec du traitement.

Observation XIV.

D... H., second maître commis. Intervention pour un abcès de la rate, chez un sujet éthylique chronique ayant présenté une cirrhose et une polynévrite. Il persiste une cavité très importante et très anfractueuse communiquant avec l'extérieur par un trajet fistuleux.

A partir du 14 novembre, instillation quotidienne de papaïne à 0,3 %. Pus plus fluide.

Le 19, brûlures et pus sanguinolant. Traitement stoppé.

Exploration lipiodolée : régression sensible de la cavité.

Le 27, on reprend prudemment le traitement : instillation très diluée et pratiquée un jour sur deux; brûlures et écoulement sanglant.

Le 22 décembre, exploration au lipiodol : pas d'amélioration.

Echec.

Observation XV.

M. D... J. Arthrite suppurée tibio-tarsienne droite, consécutive à une intervention pour fracture Dupuytren.

Le 28 mai 1952 : Fil de bronze de contention de la fracture du péroné, mise en place d'une vis de contention du fragment postérieur de la malléole interne; la mortaise articulaire est maintenue une vis transmalléolaire. Radios de contrôle successives.

Entre le 28 mai et le 10 juin, la température monte, courbe en dents de scie. Le 10 : température 40°.

On défait le pansement : œdème, et écoulement séreux à la queue de l'incision de la malléole interne. Traitement : chloromycétine; la température tombe en trois jours.

En février 1953 : persistance de deux fistules au niveau des incisions sur les malléoles. Instillation de solution de papaïne à 3 % tous les deux jours. Bien supportée.

Fistule interne : elle se referme rapidement.

Fistule externe : avant le traitement, trajet de cinq centimètres, pus chocolat. Après dix jours, ablation à la pince d'un séquestre, la suppuration s'arrête.

En avril 1953 : trajet fistuleux insignifiant, léger écoulement sanguinolant.

En résumé : Nous avons traité neuf fistules. Voici les résultats :

Echec dans le traitement de la fistule anale. Il semble dû à la faible quantité de produit demeurant dans le trajet.

Cinq succès et trois échecs pour les huit autres déjà traitées sans succès.

***

Expérimentation sur les panaris

Observation XVI.

Le T... G., matelot mécanicien. Le 10 octobre 1952, ce matelot se blesse en manipulant un fly-tox. Plaie du médius droit au niveau de l'articulation P^1-P^2. Tout d'abord, bains chauds et pansements au collargol. Guérison apparente et reprise du travail. Mais le 20 octobre, douleurs vives. Hospitalisation.

Médius très douloureux, tuméfié, violacé, au niveau de l'articulation sur la face dorsale petit trajet avec écoulement séro-purulent.

Traitement : du 20 au 24 : incision, pénicilline 800.000 unités par jour, pansements humides au dakin.

Radiographie : décalcification de l'épiphyse de la première phalange, pincement de l'interligne P^1-P^2.

Le 24 octobre, pansement sec sous plâtre.

Le plâtre est enlevé le 12 novembre. On voit alors un doigt raide, tuméfié, aucun mouvement n'est possible.

La gêne fonctionnelle fait envisager l'amputation.

Sur ce doigt perdu, on tente un traitement à la papaïne : du 13 au 17 novembre, pansements à la solution à 3 %.

Du 17 au 24 : pansements à la pommade à 3 %.

Le 28 novembre, régression nette des signes cliniques. Radiographie : amélioration sensible des signes d'ostéo-arthrite.

Le 4 décembre, le malade quitte l'hôpital : la flexion du doigt est parfaite ou presque : quelques degrés de différence avec les doigts sains. La cicatrisation est terminée. L'articulation est très légèrement tuméfiée, et très légèrement violacée. Il n'y a pas de gêne fonctionnelle. Malade revu le 15 décembre. Consolidation acquise.

Observation XVII.

Le D... M., matelot mécanicien. Panaris sous-unguéal de l'index gauche, dû à une piqûre par poil de brosse.

Tuméfaction douloureuse de la troisième phalange de l'index, adénopathie axillaire.

Traitement : incision, bains chauds au Dakin, pansements à la pommade à la papaïne à 3 %.

Une semaine après, la plaie opératoire saigne, plus de tissus sphacèles. Pansements secs. Guérison rapide.

Observation XVIII.

De G... E., E.A.M.F. Panaris de la pulpe du pouce gauche, après piqûre par poil de brosse métallique.

Traitement : Deux incisions latérales et drainage par lame de caoutchouc. Pansement à la pommade à la papaïne à 3 %.

Deux semaines plus tard, la plaie saigne, tissu à vif. Pansements au mercurochrome. Guérison rapide.

Observation XIX.

G... H., quartier-maître mécanicien. Panaris péri-unguéal du médius gauche.

Traitement : incision dorsale en H. Ablation de la partie postérieure de l'ongle. Pansements à la pommade à 3 %.

Guérison simple.

Observation XX.

R... J., matelot gabier. Panaris de la pulpe du médius gauche, après piqûre par fil d'acier.

Traitement : excision du tissu nécrose, drainage. Pendant dix jours, pansements humides au Dakin.

Comme la suppuration continue, pansements à la pommade à 3 %.

Guérison simple en dix jours.

Observation XXI.

G... Y., quartier-maître cuisinier. Panaris sous-unguéal après piqûre avec un bout d'os de mouton. Tout d'abord anatoxine antitétanique et sulfamides *in loco*. Amélioration, puis le mal reprend.

A l'examen : tuméfaction du pouce gauche, écoulement du pus par un perthuis sous-unguéal, adénopathie axillaire.

Traitement : Ablation de l'ongle et curetage. Pansements à la pommade à 3 %.

Guérison simple.

Observation XXII.

R... M., matelot conducteur. Panaris de la pulpe du pouce gauche.

A été traité auparavant par des pansements humides au Dakin et immobilisation sur une planchette. Pénicilline, 800.000 unités.

A l'examen : trois incisions, sphacèle important de la pulpe.

Pendant cinq jours, pansements à la pommade à 3 %.
Guérison simple et rapide.

Observation XXIII.

De C... L., matelot mécanicien. Tourniole de l'annulaire droit à la suite d'une piqûre par une pointe.

Tuméfaction rouge et douloureuse autour de l'ongle, adénopathie du coude.

Traitement : incision, pansements à la pommade à 3 %.
Guérison en douze jours.

Observation XXIV.

H... R., matelot mécanicien. Pouce pris dans un ventilateur de machine. Plaie de la face palmaire du pouce droit au niveau de la dernière phalange, pas de lésions tendineuses ni osseuses.

Traitement : épluchage, pansements à la pommade à 3 %.
Guérison simple.

Observation XXV.

C... H., ouvrier des arsenaux. Panaris de la deuxième phalange du médius droit après piqûre par un fil de fer rouillé.

A l'examen : phalange augmentée de volume, peau tendue, luisante et douloureuse. Sur la face palmaire, poche de pus de l'étendue d'une pièce de cinq francs. Pas de température et pas d'adénopathie.

Traitement : excision des éléments boubilloneux, pansements à la pommade à 3 %.
Guérison en dix jours.

Observation XXVI.

P... H., ouvrier des arsenaux. Panaris du bord externe de la première phalange du médius gauche, survenu après une coupure par une tôle.

Traitement : incision et drainage. Bains chauds et pansements à la pommade à 3 %.

Guérison en quinze jours.

Observation XXVII.

L... M., matelot sans spécialité. Panaris anthracoïde du dos de la première phalange de l'annulaire droit.

Incision et pansements à la pommade à 3 %.

Guérison en une semaine.

Observation XXVIII.

J... J., ouvrier des arsenaux. Panaris de la pulpe de l'index, œdème, rougeur, flexion limitée, douleurs lancinantes la nuit.

Incision, pansements à la pommade à 3 %.

Guérison.

Observation XXIX.

S... J., ouvrier des arsenaux. Panaris périunguéal du pouce droit.

Traitement : incision dorsale en H, ablation de la partie supérieure de l'ongle. Pansements à la pommade à 3 %.

Guérison en quinze jours.

Observation XXX

D... M., matelot canonnier. A la suite d'un coup de poing, érosion cutanée au niveau de la tête du troisième métacarpien. Phlegmon commissural.

Traitement : incision commissurale dorsale dans le troisième et le deuxième espaces. Drainage. Adiazine *per os*.

Pansements à la pommade à 3 %.

En vingt jours : plaie cicatrisée, intégrité fonctionnelle. La guérison semble acquise.

Cependant : deux semaines plus tard, arthrite.

Echec.

En résumé : Nous avons traité quinze panaris; la papaïne a été employée en pommade à 3 % ou en solutions instillées *in loco*. Résultats : quatorze succès et un échec.

L'enzyme accélère l'élimination des tissus sphacélés; en quelques jours la plaie est nettoyée et saigne, la cicatrisation se produit rapidement.

Dans un cas, le traitement a permis d'éviter l'amputation d'un médius droit. Il convient d'insister sur ce résultat particulièrement spectaculaire. (Cf. Observation XVI).

***

Expérimentation sur les plaies post-opératoires

Observation XXXI.

B... E., maître radio. Le 25 octobre, intervention pour hernie inguinale double.

A gauche : évolution normale.

A droite : hématome nécessitant une mise à plat. Pansements au Dakin; la suppuration s'installe.

Le 19 novembre, pansements à la solution papaïnique à 3 %, diluée de moitié dans du sérum physiologique.

Le 25 novembre : plaie entièrement nettoyée et bourgeonnante... Pansement au tulle gras.

Guérison rapide.

Observation XXXII.

F... J., matelot sans spécialité. Appendicectomie le 4 décembre. La plaie suppure. Température, 38° pendant plusieurs jours.

Le 14, partie inférieure de la plaie rouge, œdématié, suintante, pansements à la pommade à 3 %.

Le 19, plaie nettoyée, les lèvres se rapprochent, pansements au tulle gras. Cicatrisation rapide.

Observation XXXIII.

F... L., quartier-maître mécanicien. Le 3 décembre 1952 appendicectomie. Suppuration s'installe. A partir du 15, pansement quotidien à la pommade à 3 %.

Cicatrisation en dix jours.

Observation XXXIV.

B... J., ouvrier des arsenaux. Cure de hernie inguinale. Légère suppuration.

Après douze jours : pansements à la pommade à 3 %. Guérison rapide.

Observation XXXV.

Le M... A., second maître radio. Brûlures du premier et deuxième degré des deux pieds, le 29 novembre.

Traitement : excision des phlyctènes, pansements au tulle gras.

Le 17 décembre, il persiste au niveau de la malléole interne gauche, une petite plaie ayant la surface d'une pièce de cinq francs qui suppure. Pansements à la pommade à la papaïne.

Guérison en douze jours.

Observation XXXVI.

M... A., quartier-maître mécanicien. Cure chirurgicale de hernie gauche.

Cinq mois après, il persiste une légère suppuration. Pansements à la pommade à 3 %.

Guérison.

Observation XXXVII.

L... J., soldat. Volumineux hématome de la paroi, après appendicectomie.

Ponction de l'hématome, instillation de la solution à 3 %, et pansements avec la même solution.

Guérison en dix jours.

Observation XXXVIII.

S... A., matelot maître-d'hôtel. Le 5 octobre, cure chirurgicale de hernie inguinale droite. Suppuration de toute la surface de la plaie.

Du 13 octobre au 5 décembre, plusieurs traitements : Dakin, poudre d'hématies, mercurochrome. Pas d'amélioration.

A partir du 7 décembre, pansement quotidien à la pommade à la papaïne.

Le 17, plaie détergée depuis plusieurs jours, mais persistance d'un perthuis de la grosseur d'une tête d'épingle par lequel sourd du pus.

Intervention pour voir : présence de deux fils en nylon.

Pansements à la papaïne, puis pansements secs. Evolution favorable.

Résultats imparfaits qui semblent dus à la présence de fils en nylon.

Observation XXXIX.

E... J., matelot sans spécialité. Cure chirurgicale de hernie inguinale. Hématome infecté de la paroi, suppuration, fistule de la lèvre inférieure de la plaie.

Plusieurs traitements sans résultats : pénicilline *in loco*, Dakin, tulle gras, mercurochrome, attouchements au nitrate d'argent.

Le 3 décembre, instillation de solution papaïnique à 3 % dans la fistule et pansements à la pommade sur la plaie.

Le 13 décembre, la fistule a disparu, la plaie est détergée, les lèvres se rapprochent, il persiste un seul point de suppuration.

Le 30 décembre, le point de suppuration persiste, une exploration à la pince ramène un catgut.

Résultats imparfaits dus à la présence d'un catgut.

Observation XL.

Mme R... A. Splanchnicectomie pour hypertension artérielle. Suppuration en un point de la plaie opératoire.

Pansements à la pommade à la papaïne pendant plusieurs jours. Echec.

L'exploration à la pince ramène un fil en nylon.

En résumé : Nous avons traité neuf plaies opératoires et un hématome post-opératoire.

Résultats : Sept succès et trois échecs; ces trois derniers s'expliquent par la présence de fils en nylon ou de catguts qui n'ont pas été résorbés.

***

Expérimentation sur des mortifications de tissus

Observation XLI.

L... B. Fracture ouverte du pied droit au niveau de la racine des orteils, et écrasement du troisième orteil.

Parage, pansements au tulle gras, et plâtre. Vingt jours après, on enlève le plâtre : tissus nécrosés par ischemie.

Pommade à la papaïne pendant huit jours. La plaie est nettoyée.

Observation XLII.

Mme F... A. Escarre sacrée chez une malade alitée depuis plusieurs mois. Plusieurs traitements ont échoué.

Pansements à la pommade papaïnique.

Guérison en dix jours.

Observation XLIII.

L... Y., maître secrétaire. Le 3 janvier, amputation de la jambe gauche après fracture compliquée de rupture des vaisseaux. Amputation à la limite des lésions d'ischémie cutanée. On laisse tout ouvert avec des drains de Carrel dans les plans de décollement, en vue d'irrigation quotidiennes au dakin.

Du 3 au 14, auréomycine, 2 gr. par jour, instillations et

pansements au dakin. La nécrose est plus étendue qu'on ne pensait; la suppuration plus abondante.

Les 15, 16, 17, pansements et irrigation discontinue à la papaïne en solutions croissantes de 1 à 3 %. Les groupes musculaires sphacélés s'éliminent en abondance, le pus est abondant et fluide.

Le 19, température : 39°2; 38°5, la veille. La plaie est nettoyée. Pansements au dakin.

Le 25, loge postérieure et loge antéro-externe : vaste cavité dont les parois commencent à bourgeonner.

En résumé : Nous avons traité deux gangrènes et une escarre sacrée. Succès complet dans les trois cas.

***

Expérimentation en stomatologie

Observation XLIV.

E... R., soldat. Alvéolite sèche très douloureuse, traitée par un tampon d'eugénol. Echec.

Le 15 novembre, mèche à la solution à 3 %.

Le 17, amélioration légère, mèche.

Le 18, nouvelle mèche.

Le 19, nouvelle mèche.

Le 20, nette amélioration, alvéole rosée. Mèche.

Le 22, guérison.

Observation XLV.

B... A., soldat. Alvéolite après extraction de la première prémolaire supérieure gauche. Gonflement jugal, et douleurs irradiées à toute la face; caillot sentant mauvais.

Le 18 novembre, mèche à la solution à 3 %.

Le 19, douleurs moins vives. Nouvelle mèche.

Le 20, caillot dissocié, alvéole propre et saignante... Nouvelle mèche.

Le 22, guérison.

Observation XLVI.

C... P., second maître-mécanicien. Le 12 janvier, alvéolite, mauvais caillot, odeur putride, douleurs irradiées. Mèche à la solution à 3 %.

Le 13, mèche odeur putride, douleurs, nouvelle mèche.

Le 14, disparition des douleurs, alvéole bien nettoyée, nouvelle mèche.

Le 17, guérison.

En résumé : trois alvéolites traitées, trois succès.

***

Expérimentation en O. R. L.

Observation XLVII.

Mme B... J. Furoncle de l'aile gauche du nez. Traitement : radiothérapie, pommade à l'auréomycine. Le furoncle guérit, mais apparition d'un second.

Pansements à la pommade papaïnique à 3 %.

Guérison en cinq jours, pas de récidive.

Observation XLVIII.

G... H., E.A.M.F. Furoncle de la lèvre supérieure.

Traitement : radiothérapie. Echec.

Pommade à la papaïne. Guérison simple.

Observation XLIX.

C... O., quartier-maître infirmier. Anthrax du cou, trois foyers.

Pansements uniquement à la papaïne. Guérison en quelques jours.

Observation L.

M. D... M. Furoncle de la joue gauche avec adénite sous-maxillaire. Radiothérapie. Echec.

Guérison en quelques jours par application de pommade à la papaïne.

Observation LI.

J... R., matelot-manœuvrier. Sinusite maxillaire droite. Ponctions, lavages, pénisulfa. Echec. Instillation de papaïne à 0,3 %. Disparition des signes fonctionnels; la muqueuse saigne.

Une exploration au lipiodol a été faite avant et après le traitement : le sinus a nettement augmenté de volume.

Observation LII.

S... L., apprenti D.C.A.N. Otorrhée purulente, état fébrile. A l'examen, conduit auditif enflammé, encombré d'un muco-pus très épais, presque sec, difficile à enlever.

Traitement : pénicilline, 800.000 unités en tout, mèches à la papaïne à 0,3 % pendant une semaine. Guérison.

Observation LIII.

L... Y. Otite moyenne droite. Parencentèse donne du pus. Mèches à la papaïne à 0,3 %. Echec.

Observation LIV.

W... P., parachutiste. Otite moyenne droite réchauffée. A droite : otorrhée abondante, deux polypes encombrent le canal auditif externe. Rhino-pharyngite légère. Nitrolyse des polypes, mèches à la papaïne à 0,3 %.

Echec.

Observation LV.

R... M., apprenti-marin, D.P. Otite moyenne droite, petite poche purulente postéro-supérieure. Légère douleur à la palpation de la pointe de la mastoïde.

Paracentèse et mèches à la papaïne, à 0,15 %.
Guérison en huit jours.

En résumé : Nous avons traité quatre furoncles de la face, une sinusite maxillaire et quatre otites moyennes suppurées.

Résultats : Guérison des furoncles (la radiothérapie avait été un échec total sur trois). Ceci confirme les résultats obtenus par J. Peluchon (cf. Bibliographie).

Guérison de la sinusite.

Bons résultats dans deux otites sur quatre.

Selon les spécialistes O.R.L. il faut employer des solutions très diluées car les muqueuses saignent facilement, et la cicatrisation du tympan peut être retardée. Cette expérimentation mériterait d'être reprise.

***

Traitement d'un foyer d'ostéomyélite par la papaïne

Observation LVI.

G... A., 13 ans. Ostéomyélite du plateau tibial gauche.

Traitement : incision sur la face externe de la jambe et antibiotiques par voie générale et *in loco*. Streptomycine, terramycine, chloromycétine, pénicilline, auréomycine, sulfamides s'avèrent inefficaces.

A partir du 3 janvier, mèches à la solution de papaïne à 3 % et chloromycétine par voie générale. De plus, incision au-dessus du genou traitée de la même façon.

Le 15, suppuration asséchée.

Le 18, reprise du processus septicémique et localisation à la cheville droite. Traitement : plâtre de la cheville et streptomycine injectée *in loco, chaque jour.*

A gauche : incision d'un abcès de la partie inférieure de la cuisse s'étendant sous le tendon du quadriceps. Mèches à la papaïne. En une semaine l'abcès est nettoyé.

Le 30 janvier, incision d'un décollement au niveau de la face antéro-interne de la jambe gauche, mèches à la papaïne, succès. Depuis le 15 janvier, par voie générale, chloromycétine puis anatoxine antistaphylococcique.

Le 18 février, le processus semble jugulé.

En résumé : Appoint non négligeable apporté par un traitement local à la papaïne dans la lutte contre une suppuration traitée sans succès par les antibiotiques par voie générale et *in loco*.

***

Résultats de l'expérimentation clinique de la papaïne

L'expérimentation nous a donné des succès satisfaisants, spectaculaires quelquefois. Les échecs sont peu nombreux, presque toujours explicables par la présence d'un corps étranger, ou la difficulté à maintenir l'enzyme au contact de la lésion.

Les incidents ont été rares et sans conséquences graves (cf. Observations VII et XLIII). Tout s'est borné à un léger clocher fébrile à 39°, avec, en plus, une tuméfaction douloureuse locale dans le premier cas.

Sous l'influence du traitement, le pus se fluidifie, et diminue, la plaie nettoyée saigne, et des sensations de brûlures apparaissent. A ce moment, pansements au tulle gras, à la poudre d'hématies ou au mercurochrome, pour activer la cicatrisation.

La technique est simple : Sur les plaies superficielles on emploie la solution ou la pommade à 3 %; cette dernière semble plus active parce que plus adhérente.

Dans les délabrements importants, dans les fistules, on débute par de faibles concentrations (0,3 % par exemple) et on augmente progressivement le taux. Stopper à l'apparition d'un clocher thermique et reprendre au besoin a jartir de 0,3 %.

En O.R.L. il est préférable de partir d'une concentration à 0,15 % et de ne pas dépasser 0,3 %.

L'instillation de solutions papaïniques dans les grandes cavités séreuses est à déconseiller (cf. l'expérimentation sur le cobaye). Seuls les cas à collections purulentes, bien enkystées et exclues, pourraient être retenus, et encore faut-il être prudent.

Les antibiotiques peuvent-ils être un traitement d'appoint ? Localement s'abstenir de les associer, sauf les sulfamides et la pénicilline.

Par contre, par voie générale, leur action est très utile, la papaïne « assèche » les lésions et les antibiotiques évitent la dissémination des germes.

EXPERIMENTATION CLINIQUE DE LA « DORNOKINASE »

Si nous nous référons à la revue « Antibiotiques » du 1er avril 1952, nous constatons que la streptodornase-streptokinase a à son actif des succès indiscutables.

En chirurgie thoracique : elle a permis de vider des épanchements pleuraux, des hémothorax, des pleurésies purulentes enkystées.

En chirurgie générale : succès dans le traitement des collections suppurées à pyogènes : abcès sous-phréniques, para-rectaux, fessiers, hématomes infectés.

Bons résultats dans le traitement des brûlures infectées, des plaies purulentes, des escarres de décubitus, dans les abcès froids et les adénites tuberculeuses.

Dans les méningites tuberculeuses : Cathie publie des cas intéressants en Angleterre.

L'expérimentation dans le traitement des péritonites est en cours sur le lapin et le chien.

« La Revue Médicale de Nancy » (avril 1952, N° 77), publie les observations de Lochart, Benichoux, Chardot et Nesseler. La streptokinase-streptodornase, entre leurs mains, s'est montrée utile dans les hémothorax traumatiques, les pleurésies chroniques, les sinusites maxillaires, les otites moyennes, les ostéomyélites. En particulier, ces auteurs citent le cas d'une plaie atone après fracture ouverte du tibia traitée sans succès par une greffe cutanée et osseuse qui guérit en un mois (nous avons un cas identique traité avec succès à la papaïne).

D'autres articles ont été publiés pour montrer la valeur de cette thérapeutique (cf. Bibliographie).

Personnellement nous avons observé deux succès dans le traitement d'adénites tuberculeuses. Voici les observations :

A... P., 4 ans. Primo infection, chancre d'inoculation interdigital gauche (follicules de Köster à la biopsie).

Grosse adénopathie épitrochléenne, et simultanément ganglion axillaire de la grosseur d'un œuf de poule avec adénopathies voisines multiples. Fistulisation à la peau. B. K. dans le pus.

Traitement : Dornokinase, 25.000 unités instillée avec 1 gr. de streptomycine deux fois par semaine. Guérison en deux mois.

Mme S... Apparition d'une masse fluctuante dans le creux sus-claviculaire gauche (volume d'un œuf de pigeon).

Ponction : pus bien lié, chocolat, B. K.

Traitement : instillation d'un flacon de Dornokinase tous les deux jours pendant huit jours après évidement de la poche. Streptomycine 1 gr. par jour par voie générale.

Guérison simple.

Cependant l'action enzymatique de la dornokinase peut-elle être systématiquement employée dans toutes les suppurations ? Il semble que les indications doivent bien être précisées, car des accidents peuvent se produire.

Ainsi, aux U.S.A., W. Clin (cf. bibliographie) a vu des réactions se produire dans les quarante-huit heures qui suivent le début du traitement : fièvre, associée à une leucocytose, et à l'apparition d'éléments figurés dans l'urine, avec parfois glycosurie et albuminurie.

A Londres, J. Lorber (cf. bibliographie) a vu apparaître dans le traitement d'une méningite tuberculeuse : des céphalées, de la somnolence, des vomissements avec fièvre, et l'augmentation des éléments figurés du L.C.R.

Razemon et Ribet, de Lille (cf. bibliographie), signalent un cas d'hémorragie incoercible en chirurgie thoracique. Ils insistent sur le danger des enzymes mis en contact des bourgeons charnus, de fistules mal ourlées, et de sutures trop fraîches.

Personnellement, nous avons eu un très grave accident en traitant un hémothorax traumatique par la dornokinase. Voici l'observation :

Mme R... L. Accident de la route.

A l'entrée : état de choc, fractures pluri-fragmentaires de la deuxième à la neuvième cote, à droite; fracture de la partie moyenne de la clavicule droite; hémothorax droit.

Traitement : réanimation, position à demi-assise, bandage de corps, pénicilline.

Douze jours plus tard, ponction évacuatrice de l'hémothorax, coagulation dans le trocart. On instille 25.000 unités de Dornokinase pour fluidifier le sang et permettre son évacuation. Trois quart-d'heure après : choc brutal qui nécessite une longue réanimation, et met en danger la vie de la malade pendant 24 heures.

En résumé : Si nous comparons l'expérimentation clinique de la streptokinase-streptodornase et des préparations papaïniques, nous constatons que ces enzymes ont des propriétés assez voisines. Il faut souligner que les préparations papaïniques à 1,5 %, 2 % et 3 %, sont aussi actives sinon plus que les préparations de dornokinase.

CONCLUSION

Il résulte de cette revue d'ensemble de notre expérimentation, que la papaïne, produit utilisé empiriquement par les indigènes des Antilles dans le traitement des furoncles, nous semble digne de prendre place dans la pharmacopée moderne.

Son action très efficace sur les staphylococcies cutanées, a été déjà démontrée par J. PELUCHON dans sa thèse (Bordeaux 1949).

De nouveaux horizons s'ouvrent à son activité bienfaisante : en effet, l'ère des antibiotiques n'a pas supprimé les suppurations que l'on observe dans les centres hospitaliers, où dans la pratique médicale quotidienne. Si la mortalité a diminué, il n'en reste pas moins que panaris, phlegmons, hématomes, pleurésies purulentes, hémothorax... continuent très souvent à évoluer avec une lenteur désespérante, et laissent bien des fois de terribles séquelles.

Dans un grand nombre de cas, l'activité enzymatique de la papaïne permet de remédier à cet état de chose; elle nous a même donné des résultats spectaculaires en évitant des amputations. Elle se comporte comme un « balai biologique », capable de nettoyer rapidement les foyers nécrotiques, et de fluidifier les pus et les caillots. Elle agit directement; c'est un enzyme véritable, contrairement à la streptokinase, qui ne fait qu'activer un pro-enzyme contenu dans le plasma, le plasminogène.

D'un emploi facile, la papaïne n'a pas donné d'accidents

vraiment sérieux, du moins en prenant la précaution de ne pas instiller de préparations dans les grandes cavités séreuses ou dans la circulation. Les collections purulentes parfaitement enkystées et exclues, les fistules, sont justiciables du traitement.

On peut conclure que les préparations papaïniques rendent de grands services, et peuvent rivaliser avec les produits microbiens actuellement en honneur : streptokinase-streptodornase.

De plus, pour une activité biologique égale, ou souvent supérieure, la papaïne est d'un prix de revient beaucoup plus modeste, et ce n'est pas la moindre de ses qualités.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et, s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, et, si je parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu ;

Bordeaux, le 16 juin 1953,

Pour le Doyen :

L'Assesseur : R. SIGALAS.

Vu :

Le Président du Jury :

E. AUBERTIN.

Vu et permis d'imprimer :

Bordeaux, le 18 juin 1953,

Le Recteur :

E. DELAGE.

BIBLIOGRAPHIE

Babin, Brisou, Rigaud. — C. R. Société Française de microbiologie et *Annales Institut Pasteur*, 1949.

Bernard, Boisson, Lotte (Mlle). — Action fibrinolytique remarquable de la streptokinase-streptodornase dans un cas de pleurésie tuberculeuse avec cloisonnements. C. R. Société médicale des Hôpitaux de Paris, 1er juin 1951.

Balis et Linweaver. — Isolation and properties of crystallin papain. (*Journal Biol. Chemis.*, 190, 669. 1939).

Blaha et Worn. — Sur l'évacuation par l'emploi des ferments des hémothorax intra et extra-pleuraux. *Deutsche Medizinische*, Stuttgart, 77, 38, 19 septembre 1952, pp. 1.141-1.172.

Brisou et Milhade. — A propos des collagénases. *Bull. Soc. Chim. Bio.*, 1951, 33, N° 1-2, p. 117.

— Mise en évidence des collagénases microbiennes. *Annales Inst. Past.* 1951, 81, p. 117.

Cardero, Piro, de Lourdes-Santos. — Sur la présence d'un antibiotique dans le latex du papayer. (*Bras. Med.*, 5, 1er janvier 1948, pp. 1, 4).

Clin (W.). — Réactions toxiques avec la streptokinase-streptodornase. *Invest. U.S.A.*, 1950, 30, N° 11, 1.171-74.

Dias da Silva. — Sobre a carica papaya. *Boll de Acad. di Medic.*, Rio-de-Janeiro, 1920, XCI, 581-774.

GARCIN. — De la digestion de l'anthrax. *Gazette Médicale*, décembre 1936, N° 19, p. 1.021.

GAENSLER et STRIEDER. — Streptokinase et streptodornase dans le traitement de l'hématome extra-pleural, complication du pneumothorax extra-pleural. *The American Review of Tuberculosis*, Cincinatti, avril 1951, pp. 547-555.

GIRAUD, MÉTRAS, ESPINAS. — Action de la streptokinase-streptodornase dans les pleurésies purulentes de l'enfant. C. R. Société de pédiatrie de la région provençale, 24 juin 1951.

HERRY, TILLET, READ. — L'utilisation de la streptodornase-streptokinase dans le traitement de l'hémothorax. *The Journal of thoracic surgery*, Saint-Louis, septembre 1950, p. 393; 417.

LIÈVRE, VERNE, BLOCH (Michel), DUCHANGE. — Méningite suppurée à staphylocoques, guérison par la streptokinase-streptodornase. *Bull. Société Méd. des Hôpitaux de Paris*, octobre 1952.

LOCHARD, BENICHOUX, CHARDOT, NESSELER. — La streptokinase-streptodornase en chirurgie thoracique. *Revue Méd.*, Nancy, avril 1952, N° 77.

LORBER. — La streptokinase-streptodornase comme traitement adjuvant de la méningite tuberculeuse. *The Lancet*, Londres, 16 juin 1951.

MAURIN. — Le papayer de Dakar. *Toulouse Médical*, N° 16, 14 mars 1934.

MEYER et BONNET. — Effet de la papaïne sur la régénération de l'hémoglobine dans les anémies simples et hypochromes. *Sem. des Hôpitaux*, 10 janvier 1953.

MILLER, GINSBERG, LIPIN, LONG. — Emploi thérapeutique de la streptokinase et de la streptodornase. *The Journal of the American Medical Association*, Chicago, 24 février 1950, pp. 533; 606.

NORDISK MEDICIN. — La streptokinase-streptodornase dans le traitement des caillots et empyèmes post-opératoires. Stockholm, 48, 29. 18 juillet 1951.

PELUCHON. — La papaïne en application locale dans le traitement des staphylococcies cutanées. (Thèse Bordeaux, 27 juillet 1949).

RAZEMON et RIBET. — Intérêt des enzymes fibrinolytiques en chirurgie thoracique. *Lille Chirurgical*, mars-avril 1952, N° 37, pp. 51, 61.

READ et BERRY. — L'utilisation de la streptokinase-streptodornase. *The Journal of Thoracic Surgery*, Saint-Louis, septembre 1950.

REVUE ANTIBIOTIQUES. — 1er avril 1952.

RIGAUD, BABIN, BRISOU. — Sur un nouvel aspect des propriétés de la papaïne, la bactéiostase. C. R. Société de Biologie de Bordeaux, 12 mars 1949.

RIGAUD, BRISOU, COSTE. — Intérêt pratique de la papaïne en clinique. *Journal de Médecine de Bordeaux*, mars 1953.

ROUX et SÉZARY. — Essai de traitement des ulcères atones par la papaïne. *Presse Médicale*, N° 2, 12 janvier 1946.

SHUNCK DE GODDFIEM. — Trois remèdes des Isles : Papayer, kawa, mangoustan. *Esculape*, N° 3, mars 1948.

— Le Carica Papaya. *Presse Médicale*, N° 19, 7 mars 1934.

VELLUZ. — Inactivation de quelques toxines par la papaïne. C. R. Soc de Bio. 1928, 132-133, 138.

— Action de la papaïne sur quelques principes toxiques. *Le Siècle Médical*, N° 277, août 1938.